

M.C. Moreno Escobosa,  
J. Amat López,  
M.C. Moya Quesada,  
S. Cruz Granados

Sección de Alergia.  
Hospital Torrecárdenas.  
Almería.

## Revisión

# Reacciones adversas producidas por vacunas infantiles

Las vacunas han cambiado la vida de millones de personas en el mundo. Enfermedades como la viruela han sido erradicadas, la poliomielitis está en camino de serlo y otras han disminuido drásticamente. La inmunización activa consiste en estimular al organismo para producir anticuerpos, mediante la administración de una vacuna, lo que origina una respuesta similar a la infección natural pero sin riesgo para el vacunado. Este artículo examina las reacciones adversas producidas tras la vacunación y en especial las reacciones de hipersensibilidad. La incidencia de algunas de ellas se aproxima a 1:100.000 sujetos vacunados. Estas reacciones por vacunas se pueden clasificar atendiendo a la causa que las induce en: reacciones debidas a la propia vacuna, idiosincrásicas, asociadas a errores de manipulación, almacenaje o administración y reacciones coincidentes con la vacunación. Como las vacunas consisten en una mezcla del microorganismo activo, antibióticos, conservantes, proteínas del medio de cultivo y aditivos, es fácil adivinar que tras la vacunación se pueden producir reacciones de hipersensibilidad. Las vacunas incluidas en el programa de vacunación son extraordinariamente seguras y eficaces. Por tanto, los niños que presenten alguna reacción adversa al recibir las vacunas, que normalmente son combinadas, deben someterse a un estudio antes de interrumpir su calendario de vacunación, ya que los efectos adversos que producen se presentan con una frecuencia muy baja. Las nuevas técnicas de biología y genética molecular abren un campo nuevo para la elaboración de vacunas. Las áreas más prometedoras son: la tecnología del ADN recombinante, la expresión controlada de genes y la síntesis de péptidos. Estas técnicas crearán vacunas nuevas y más seguras, lo que reducirá las reacciones adversas.

**Palabras clave:** Hidróxido de aluminio. Hipersensibilidad. Neomicina. Tiomer-sal. Toxoide tetánico. Reacción vacunal. Vacunación.

## Adverse reactions to childhood vaccines

Use of vaccines has altered life for millions of world's citizens. Smallpox has been eradicated. Poliomyelitis is on the way to potential eradication and other childhood diseases have been dramatically reduced. Vaccination is an attempt to replace the natural primary contact with a safer artificial contact so that natural contact first takes place in the face of heightened immunity. This report examines adverse reactions to vaccines after immunization, specially hypersensitivity reactions. The incidence of some reactions may approximate 1:100.000 individual vaccinated. These reactions can be classified according to probable cause

Correspondencia:  
M. Carmen Moreno Escobosa  
Plaza de la Constitución, 21-2º  
04760 Berja (Almería)  
E-mail: moreno.escobosa@terra.es

as vaccination-induced reactions (due to an effect of the vaccine itself or an idiosyncrasia), reactions associated with faulty production, storage or administration and coincidental reactions. Because vaccines consist of mixture of the active agent, antibiotics, preservatives, culture medium proteins and other additives, it is not surprising that hypersensitivity reactions occur after vaccination. Vaccines currently used for routine preventive care in children are extraordinarily safe and effective. So children should not be excluded from the normal vaccine schedule when they suffer from a reaction after receipt of such a combination. So that a logical analysis has been performed due to adverse reactions occur at a very low frequency. It seems likely that advances in vaccines will occur through the application of molecular biology and, in particular, molecular genetics. The three most promising areas are recombinant DNA technology, controlled gene expression and synthetic peptide chemistry. These techniques will create new and safer vaccines and will reduce the possibility of adverse reactions to vaccines.

**Key words:** Aluminium hydroxide. Hypersensitivity. Neomycin. Thiomersal. Tetanus toxoid. Vaccination. Vaccine reaction.

## INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Los primeros datos sobre la inmunización activa de los que tenemos constancia datan del año 1.000 a. C. en la India, donde se inoculaba material de las pústulas de enfermos afectados de viruela a sujetos sanos con el fin de conseguir protegerlos frente a esta enfermedad. A esto se le denominó variolización y su uso se extendió por Oriente Medio y África; llegó a Europa en el siglo XVIII.

Fue Edward Jenner, cirujano inglés, el que en 1796 hizo el primer intento de llevar a cabo una vacunación sistémica contra la viruela. El avance decisivo y definitivo debe atribuirse a Louis Pasteur, que en 1885 aplicó por primera vez un tratamiento antirrábico a partir de una vacuna cultivada en médula de conejo a un niño que había sido mordido por un perro. En 1896 Wright experimentó en el hombre la primera vacuna muerta antitifoidea y en 1915 Widal sugirió el empleo de una vacuna triple (bacilo de Eberth y paratífico A y B) asociada al bacilo de Eberth y los bacilos paratíficos A y B. En 1884 Koch descubrió el vibrión colérico. Ferrán, y después Haffkine en 1892, intentaron inmunizar a sujetos con bacilos vivos.

En 1923 Madsen obtuvo los primeros resultados con una vacuna antitosferínica. Ramon descubrió la anatoxina diftérica y más tarde la tetánica. Calmette y Guerin establecieron las bases de la vacunación con BCG. En 1937 apareció la primera vacuna contra la fiebre amarilla. A partir de este momento se pusieron diversas vacunas a disposición de la población, pero hay que esperar hasta 1949 para que los primeros cultivos de virus en células de mono o humanas llevados a cabo por Enders, Weller y Robbins abrieran una profilaxis antivírica esperanzadora.

En 1955 Salk publicó los resultados obtenidos con una vacuna inactivada contra la poliomiélitis y Sabin, dos años más tarde, administró una vacuna antipoliomielítica por vía oral. El cultivo del virus del sarampión (1958) permitió obtener vacunas vivas atenuadas. Se utilizan vacunas frente a la rubéola o la parotiditis desde 1969, de la hepatitis B desde 1976 y de la hepatitis A desde 1992.

Las vacunas polisacáridas antimeningocócicas A, C así como la Y y la W135 se hallan disponibles para prevenir las meningococemias. También está disponible una vacuna antineumocócica que contiene 23 serotipos y una vacuna frente a *Haemophilus influenzae* B conjugada a la del tétanos<sup>1</sup>.

## BASES INMUNITARIAS DE LAS VACUNAS

Los fenómenos inmunitarios que tienen lugar después de la vacunación son similares a los que el organismo utiliza contra las infecciones víricas o bacterianas. La introducción de los antígenos en el organismo desencadena una respuesta inmunitaria que puede ser humoral, celular o de ambos tipos a la vez. Esta respuesta es la suma de acontecimientos debidos al reconocimiento por el sistema inmunitario de la sustancia antigénica y la puesta en marcha de una serie de células inmunocompetentes (macrófagos y linfocitos). La inmunidad puede dividirse en:

- Activa natural, producida por la infección.
- Activa artificial, lograda mediante la vacunación.
- Pasiva natural, obtenida por el paso transplacentario de anticuerpos de la madre al niño.
- Pasiva artificial, producida por la administración de inmunoglobulinas.

En el recién nacido son las inmunoglobulinas procedentes de la madre las que desempeñan un papel protector esencial que se mantiene durante los primeros meses de vida. Son sobre todo de la clase IgG y anticuerpos específicos frente a virus y bacterias. Esta inmunidad se mantie-

ne hasta los 5 meses aunque puede persistir hasta los 9 meses, y existe una relación directa entre el título de anticuerpos transmitido y el tiempo de permanencia.

La estructura antigénica de la vacuna, su constitución química, su volumen, su configuración y su estado físico intervienen en la respuesta inmunitaria. La dosis de antígeno administrada puede influir en la respuesta de anticuerpos, al provocar un estado de tolerancia específico frente a ese mismo antígeno tras una inyección posterior. La preparación de la vacuna es un factor a tener en cuenta; existen dos tipos básicos de vacunas, aquéllas en las que el antígeno de la vacuna se encuentra en estado completo o aquéllas en las que el antígeno de la vacuna está modificado por su adsorción a un adyuvante. La vía de administración es importante a la hora de evaluar el efecto estimulador. Las vías subcutánea e intramuscular son las más utilizadas, y la vía oral queda casi exclusivamente reservada a la vacuna de la poliomielitis.

La inmunización activa profiláctica debe tener un efecto duradero y que pueda conseguirse con un mínimo número de administraciones. Para ello es necesario reforzar el efecto inmunógeno recurriendo a la adición de adyuvantes<sup>1</sup>. Estas sustancias potencian de manera inespecífica la respuesta inmunitaria y obtienen una mayor cantidad de anticuerpos con menor cantidad de antígeno. Por lo tanto, los adyuvantes se caracterizan por su actividad inmunoestimuladora sin capacidad inmunógena. Habitualmente se utilizan los compuestos de aluminio (hidróxido y fosfato), que no representan ningún riesgo para el sujeto, aunque en ocasiones produzcan nódulos persistentes y excepcionalmente abscesos locales estériles. El mecanismo de acción de los adyuvantes es variado, aunque se admite que las soluciones de antígenos precipitados por el adyuvante dan lugar a un granuloma local formado por macrófagos; de esta manera el antígeno se libera lentamente (efecto *depot*) y da lugar a una reacción inflamatoria secundaria en el punto de inoculación. Así el adyuvante modifica la inmunogenicidad del antígeno y ejerce una actividad estimulante sobre la proliferación de los linfocitos T y sobre los macrófagos, lo que aumenta la fagocitosis.

El reconocimiento antigénico es selectivo: en cada sujeto su linfocito es capaz de reconocer un antígeno particular y solamente ese. Las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares están sometidas a un doble control por los linfocitos T (T supresores y T cooperadores) y son específicas del antígeno que reconocen gracias a los receptores de membrana. La respuesta específica frente a

cada antígeno se encuentra regulada por los genes de inmunorrespuesta/supresión (Ir/Is), que están situados en el sistema principal de histocompatibilidad. Así que, dependiendo del gen de respuesta inmunitaria que tenga un sujeto, responderá frente a un antígeno u otro. El control genético sobre la buena o mala respuesta es multigénico y se halla ligado al complejo principal de histocompatibilidad. El concepto de respuesta inmunitaria suele aplicarse específicamente a antígenos simples. El resto de los sistemas genéticos que controlan la respuesta inmunitaria son de carácter poligénico pero no están condicionados por el sistema principal de histocompatibilidad, que controla la cantidad de inmunoglobulinas que pueden sintetizarse tras la estimulación con distintos antígenos.

Se denomina antígeno a toda sustancia capaz de interaccionar con el receptor de los linfocitos T y B. Los receptores de los linfocitos tienen un lugar para la unión del determinante antigénico. Una bacteria o un virus tienen varias moléculas antigénicas y cada una de ellas diversos determinantes antigénicos, y sólo algunos originan respuestas inmunitarias protectoras. El estímulo de los linfocitos CD4 por algunos antígenos da lugar a una respuesta TH1. Esta respuesta origina una población de linfocitos citotóxicos (Tc), que es fundamental en la defensa y resolución de las infecciones producidas por los microorganismos intracelulares (bacterias, protozoos y virus). Los linfocitos CD8 citotóxicos generados reconocen a los microorganismos intracelulares cuando se les presentan en la superficie celular junto al HLA de la clase I. Esta respuesta citotóxica está dirigida contra un gran número de péptidos del microorganismo infeccioso, lo que evita que se escape por variación antigénica. Otros antígenos desencadenan una respuesta TH2 al ser reconocidos por los linfocitos CD4. Esta respuesta favorece la producción de anticuerpos que median la destrucción de los microorganismos extracelulares<sup>2</sup>.

La intensidad y características de la respuesta inmunitaria dependen de la naturaleza del antígeno, su concentración y la vía de administración. Por lo tanto, será importante seleccionar los antígenos a la hora de elaborar la vacuna para obtener las respuestas deseadas.

Resumiendo, diremos que las vacunas contienen antígenos capaces de sensibilizar el sistema inmunitario, cuya finalidad es provocar una memoria inmunitaria que determine que, cuando la persona se exponga a la infección verdadera, se active rápidamente una respuesta defensiva específica a través de los linfocitos T y B. La inmunidad puede activarse a través de los antígenos procedentes de

microorganismos vivos atenuados, muertos o de subunidades de microorganismos muertos.

## CONCEPTO DE VACUNACIÓN

La inmunización es el proceso de inducir artificialmente la inmunidad o proporcionar protección frente a la enfermedad. La inmunización activa consiste en estimular al organismo para que produzca anticuerpos y otras respuestas inmunitarias a través de la administración de una vacuna o un toxoide con el objeto de que produzca una respuesta similar a la infección natural, pero sin que implique un riesgo para el vacunado.

Una vacuna se define como una suspensión de microorganismos vivos o atenuados o inactivados, o fracciones del mismo, administradas para inducir inmunidad y prevenir enfermedades infecciosas o sus secuelas.

Toda vacuna ha de ser inocua, originando mayor beneficio que riesgo. Y debe ser eficaz logrando una inmunidad protectora que persista en el tiempo.

Tras la administración de una vacuna por primera vez y tras un período de latencia más o menos prolongado tiene lugar la producción de anticuerpos en pequeña cantidad. Un posterior contacto con el mismo antígeno da lugar a una respuesta mucho más intensa y rápida, y todo ello debido a la presencia de células que han guardado la memoria antigénica; es decir, que la reacción primaria es consecuencia del primer contacto antigénico al contrario que la respuesta secundaria que se debe a estímulos repetidos.

En la respuesta primaria podemos distinguir tres periodos<sup>2</sup>:

1. *Período de latencia*: Puede abarcar desde horas a dos semanas. En él tiene lugar la aparición de anticuerpos séricos y está condicionado por el grado de desarrollo del sistema inmunitario, la naturaleza del antígeno, la vía de administración y su cantidad.

2. *Período de producción de anticuerpos*: Determinado por el título de anticuerpos que se van produciendo de forma exponencial tras el período de latencia, y que alcanza su nivel máximo entre cuatro días y cuatro semanas (3 semanas con la anatoxina tetánica o diftérica y 2 semanas con las vacunas bacterianas). El tipo de anticuerpos corresponde a las clases IgM e IgG. Este nivel de anticuerpos se mantiene elevado durante varios días para decrecer rápidamente.

3. *Descenso del título de anticuerpos*: La cantidad de

anticuerpos desciende de una forma más o menos rápida, dependiendo de la intensidad de la estimulación, de su propia degradación y de su cantidad y calidad. Los anticuerpos de la clase IgA e IgM decrecen más rápidamente que los de la clase IgG.

La respuesta secundaria tiene lugar tras la reintroducción del antígeno y se caracteriza por la rápida aparición de anticuerpos específicos en cantidades considerables, que en principio son del tipo IgG. Por tanto, tras un descenso momentáneo de los anticuerpos aparece un nuevo incremento, siempre que el segundo estímulo tenga lugar antes de la desaparición de los que se formaron tras la primera inducción. Si este segundo estímulo tuviese lugar demasiado próximo en el tiempo podría ser ineficaz, porque los anticuerpos generados tras la primera estimulación podrían enmascarar o bloquear a los antígenos administrados en la segunda fase. La formación de anticuerpos tras las dosis de recuerdo suele persistir mucho tiempo, incluso indefinidamente, y se debería a la presencia de una población linfocitaria con memoria que es estimulada por la fracción inmunógena<sup>2</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS

Según su composición y forma de obtención se clasifican en víricas y bacterianas, que a su vez pueden ser vivas atenuadas o muertas inactivadas<sup>1</sup>.

Las *vacunas vivas atenuadas* se componen de microorganismos mutados que han perdido su virulencia pero no su capacidad inmunógena. Son vacunas vivas atenuadas: la antipoliomielítica oral, la antisarampionosa, anti-rubeólica y la antiparotidítica.

Las *vacunas muertas o inactivadas* se pueden obtener de microorganismos o antígenos secretados por ellos (toxoides), cultivados e inactivados por medios físicos (calor, radiaciones) o medios químicos (alcohol, formol). Las vacunas inactivadas son: la antitosferínica de células enteras y acelular, la antitetánica, la antidiftérica, la antimeningocócica C, la vacuna contra *Haemophilus influenzae* b, la vacuna contra la hepatitis B y la antipoliomielítica intramuscular.

También se pueden obtener de *fracciones inmunizantes* víricas o bacterianas:

1. Hepatitis B: Ag de superficie y Ag recombinante por ingeniería genética.

2. Fracciones antigénicas de bacterias (tos ferina) y virus (gripe).

3. Polisacáridos capsulares y conjugación de éstos con proteínas (*H. influenzae* tipo b).

Las *vacunas vivas atenuadas* reproducen una inmunidad muy parecida a la natural. Generan una respuesta compleja tanto de tipo celular como humoral al producir respuestas contra todos los antígenos del microorganismo. La inmunidad producida por una dosis es muy duradera, incluso toda la vida, y se precisan dosis muy pequeñas para inducir esta respuesta. Estas vacunas tienen un grave inconveniente y es que pueden ser contagiosas para el entorno (familiar inmunodeprimido).

Las *vacunas de antígenos muertos o inactivados* por lo general necesitan varias dosis repetidas en el tiempo para inducir unas concentraciones satisfactorias de anticuerpos y únicamente confieren protección frente a aquellos antígenos seleccionados. La respuesta suele ser sobre todo de tipo humoral y necesita generalmente de adyuvantes para potenciar la respuesta inmunógena.

## CALENDARIO DE VACUNACIÓN

Se denomina calendario de vacunación a la secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente a toda la población en un país o área geográfica con el fin de inmunizar adecuadamente a la población frente a las enfermedades para las que se dispone de una vacuna eficaz<sup>3</sup>.

Las autoridades sanitarias recomiendan la administración sistemática de aquellas vacunas que han demostrado su eficacia frente a enfermedades transmisibles del reservorio humano y de transmisión interhumana con el objeto de proteger a los sujetos susceptibles y obtener la inmunidad de grupo. Esta inmunidad de grupo es el nivel de inmunidad en la población que evita la aparición de epidemias<sup>1</sup>. Si el grupo está adecuadamente vacunado, la posible transmisión de la infección estará neutralizada y un individuo no vacunado estará indirectamente protegido.

Los calendarios de vacunación sistemática son dinámicos, ya que se modifican en función de la disponibilidad de nuevas vacunas y de la evolución de la situación epidemiológica de las diferentes enfermedades que se pueden prevenir mediante la vacunación. El Ministerio de Sanidad elaboró el primer calendario de vacunación infantil en 1964, que se modificó en 1981. La descentralización sanitaria ha motivado que en la actualidad no exista un único calendario de vacunación a nivel nacional, ya que las competencias y programas de vacunación dependen de

cada comunidad autónoma<sup>3</sup>. A pesar de ello, en los últimos años las administraciones sanitarias han realizado un gran esfuerzo para actualizar las pautas de vacunación y unificar los diferentes calendarios autonómicos, de tal forma que las diferencias que hay entre ellos son cada vez menos relevantes.

Es importante destacar que la aparición de las nuevas vacunas combinadas posibilita la inmunización frente a un mayor número de microorganismos mediante la administración de una sola inyección, lo que facilita la incorporación de nuevas vacunas al calendario de vacunación. La Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda emplear preferentemente vacunas combinadas<sup>4,5</sup> frente a las vacunas monovalentes. De hecho, el programa de vacunación sufrirá previsiblemente modificaciones en un futuro no muy lejano, algunas de las cuales indicamos a continuación<sup>4</sup>:

1. Probable supresión de una de las 4 dosis aún recomendadas de la vacuna contra Hib.
2. Vacunación sistemática contra la varicela.
3. Vacunación sistemática antineumocócica con las nuevas vacunas conjugadas.
4. Revacunación sistemática contra el tétanos, la difteria y la tos ferina de los adolescentes.
5. Vacunación sistemática antigripal inhalada (por vía nasal) en lactantes y niños.
6. Vacunación sistemática contra la hepatitis A ó A+B.
7. Vacunación sistemática contra los rotavirus en los lactantes.
8. Vacunación sistemática contra el meningococo B.

## REACCIONES ADVERSAS A LAS VACUNAS

La reacción adversa se define como la reacción nociva y no intencionada que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de las enfermedades o para la modificación de una función fisiológica (se incluyen las vacunas preventivas y terapéuticas). Estas reacciones son muy variadas y oscilan desde una leve reacción local hasta una reacción grave que puede originar la muerte.

Las reacciones adversas que vamos a comentar a continuación se han comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia, e incluyen las que se han presentado durante las cuatro semanas siguientes a la administración de la vacuna. Se pueden clasificar según su causa<sup>2</sup>:

## Reacciones inducidas por la propia vacuna

### Reacciones locales

- *Locales*: Las más habituales son dolor, enrojecimiento, induración, edema y a veces adenopatías reactivas locorreregionales que aparecen en las primeras 72 horas siguientes a la vacunación y ceden en horas o días sin complicaciones. Con la vacuna DTPE o cualquiera de sus componentes se puede originar enrojecimiento, inflamación, edema o nódulos, generalmente 48 horas después de su administración, que pueden persistir semanas.

- *Local grave*: Enrojecimiento o inflamación de la zona de inyección más uno de los siguientes signos: edema que sobrepasa la articulación más próxima; dolor, rubor, calor e inflamación de más de tres días de duración o reacción que requiera hospitalización.

- *Absceso*.
- *Linfadenitis*.
- *Miofascitis con macrófagos*.

### Reacciones neurológicas

- *Parálisis aguda*:

• *Poliomielitis paralítica (PFA)*: Aparición brusca de parálisis flácida generalmente asimétrica que aparece entre el 4° y 30° día posterior a la vacunación de la VPO o entre 4 y 45 días después de haber tenido contacto con un receptor de la vacuna.

• *Síndrome de Guillain-Barré*: Aparición brusca de parálisis flácida ascendente y rápidamente progresiva con pérdida de la sensibilidad y disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo.

- *Encefalopatía*: Aparición brusca, hasta los 15-30 días posteriores a la vacunación de una enfermedad de apariencia grave, relacionada temporalmente con la vacunación y caracterizada por al menos dos de las siguientes: convulsiones, alteración del nivel de conciencia o cambios de comportamiento de uno o más días de duración.

- *Encefalitis*: A los síntomas del apartado anterior se añaden la presencia de signos de inflamación cerebral y en muchos casos pleocitosis o aislamiento de virus en el LCR. Puede ocurrir tras la vacunación de sarampión-rubéola-parotiditis.

- *Meningitis*

- *Convulsiones*: Crisis generalmente de menos de 15 minutos de duración que no se acompaña de síntomas neurológicos focales:

• *Convulsiones febriles*: Hay que descartar otra causa intercurrente.

• *Convulsiones no febriles*: Se consideran secundarias a la vacunación si el paciente no había presentado antes convulsiones con la fiebre o con una temperatura inferior a los 38° C. Aparecen en las primeras 72 horas, excepto con la vacuna triple vírica, con la que puede aparecer hasta 15 días después de su administración.

### Otras reacciones adversas sistémicas

- *Fiebre*.

- *Cuadro vagal*: Hipotensión, mareo tras la administración de vacuna intramuscular.

- *Hipotonía-hiporreactividad (colapso)*: Aparición brusca de palidez, pérdida o disminución del tono muscular que aparece en las primeras 24 horas posteriores a la vacunación. El episodio es transitorio y se resuelve espontáneamente.

- *Osteítis y osteomielitis*: Secundaria a la vacunación con BCG o a sobreinfección.

- *Llanto persistente*: De al menos tres horas acompañado de gritos o agudización del llanto.

- *Erupciones cutáneas*: Exantema generalizado polimorfo o urticaria.

- *Manifestaciones articulares*: Artralgias.

- *Reacciones inespecíficas*: Cefalea, astenia, anorexia, etc.

### Reacciones de hipersensibilidad

- *Reacciones de hipersensibilidad del tipo I*: Aparecen entre los 10 y 30 minutos de la administración de la vacuna y son el resultado de una sensibilización previa a uno de sus componentes. Pueden cursar con urticaria, angioedema, broncoespasmo y parada cardiorrespiratoria. Este tipo de cuadro aparece en pacientes con anafilaxia al huevo tras recibir la vacuna contra la gripe y la fiebre amarilla (vacunas preparadas en huevos embrionados) o contra el sarampión y la parotiditis (preparadas en embrión de pollo). Si los niños tienen alergia al huevo sin el antecedente de reacciones graves, es decir, sin reacciones anafilácticas ni asma que esté precisando medicamentos para su control en ese momento, pueden recibirlos<sup>1,2</sup>. En los casos de reacciones graves pueden vacunarse con la presentación que se cultiva en células diploides humanas o se les puede remitir al hospital para un estudio<sup>1</sup>. Otros componentes de las vacunas también pueden producir este tipo de hipersensibilidad como los antibióticos (estreptomina y neomicina), los conservantes, los mercuriales y otros adyuvantes y estabilizadores.

- *Reacciones de hipersensibilidad del tipo II*: Son raras. Es el posible mecanismo responsable de la trombocitopenia secundaria a DTPE.

- *Reacciones de hipersensibilidad del tipo III*: Se producen por la formación de complejos Ag-Ac y la activación del sistema del complemento. Se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas entre 2 y 10 horas después de la inyección del antígeno. Se asocian generalmente a la administración repetida de antitoxina diftérica y tetánica, y da lugar a una reacción local con dolor e inflamación que en ocasiones puede acompañarse de síntomas sistémicos como fiebre, cefalea y malestar general.

- *Reacciones de hipersensibilidad del tipo IV*: Mediada por células. Normalmente son reacciones locales tardías que aparecen entre las 24 y 72 horas de la vacunación. Las sustancias responsables suelen ser neomicina, estreptomina y tiomersal, capaces de producir una dermatitis de contacto. En los pacientes que presentan sólo dermatitis secundaria a la administración tópica de estos productos la vacunación no está contraindicada, ya que se emplea una vía de administración diferente a la tópica<sup>1</sup>.

### **Reacciones debidas a errores en el almacenamiento, la manipulación o la aplicación inadecuada de las vacunas**

Pueden estar originadas por la contaminación accidental de algún componente, una vía incorrecta de administración, la falta de seguimiento de las recomendaciones del fabricante o su administración en casos que estén contraindicados. De forma absoluta, las vacunas estarían contraindicadas en<sup>1</sup>:

- Reacción anafiláctica previa a una dosis de la vacuna.
- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna.
- Presencia o antecedentes de enfermedad moderada o grave que potencia el riesgo de la vacuna.

### **Reacciones coincidentes**

Se incluyen en este apartado las situaciones o enfermedades que pueden haberse producido independientemente de la administración de la vacuna (infección concomitante, muerte súbita, etc).

### **Reacciones idiosincrásicas**

Aparecen en relación con la vacuna sin explicación o causa conocida. Es el caso de hipotonía tras la administración de DTP.

## **REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

Los preparados para la vacunación presentan otros constituyentes además del microorganismo que les hacen

más estables e inmunógenos y que, no hay que olvidarlo, pueden ser responsables también de reacciones adversas. Pueden ser:

1. Adyuvante inmunógeno: Los únicos que se utilizan en la actualidad son el hidróxido y el fosfato de aluminio.
2. Conservantes, estabilizadores y antibióticos para inhibir el crecimiento del microorganismo o para estabilizar los antígenos.
3. Líquidos de suspensión salinos o derivados de sistemas biológicos.

En los últimos años se están usando vacunas combinadas, lo que dificulta enormemente la investigación de los casos de reacciones de hipersensibilidad. Tampoco podría descartarse la posibilidad de que la combinación de diferentes vacunas administradas juntas produjese una reacción que no tuviera lugar cuando se administraran por separado.

Las reacciones de hipersensibilidad se podrían clasificar según la causa en<sup>2</sup>:

### **Reacciones por algún componente del microorganismo infeccioso o producto de él**

La enfermedad del tétanos produce alrededor de un millón de muertes al año. En España su incidencia es de 0,1 casos por 100.000 habitantes. La cobertura vacunal es del 94% en los niños e inferior al 20-30% en los adultos. La sustancia implicada en la etiopatogenia de esta enfermedad es una *exotoxina (tetanoespasmina)* elaborada por *Clostridium tetani*. El toxoide se administra en España junto a la vacuna antidiftérica y la antitosferínica acelular en forma de antígeno triple (DTPa) a los 2, 4, 6 y 15-18 meses, otra dosis entre los 3 y los 6 años y una dosis de Td a los 14 años. Es conveniente revacunar cada 10 años en el adulto.

Los preparados comerciales disponibles en España son en forma de vacuna monovalente y de vacunas combinadas (bi, tri, tetra, penta y hexavalentes)<sup>4</sup>.

El toxoide tetánico es una vacuna segura y eficaz. Sin embargo, se han observado reacciones adversas desde reacciones locales (13%) hasta reacciones sistémicas (0,2%)<sup>6</sup>. Las reacciones sistémicas suelen ser de naturaleza anafilactoide<sup>7</sup> pero también se han descrito reacciones anafilácticas, algunas con riesgo vital (1:1.000.000) y reacciones locales con una prueba cutánea positiva en la lectura inmediata, así como demostración de IgE específica<sup>6</sup>. Hay varios estudios que han demostrado la aparición de anticuerpos IgE frente a los toxoides tetánico y diftérico des-

pués de la vacunación<sup>8</sup>. Estas concentraciones de anticuerpos eran bastante frecuentes después de la vacunación, y los títulos eran más altos en los sujetos atópicos. A pesar de la relativa frecuencia con que aparece IgE específica frente a los toxoides tetánico y diftérico, las reacciones alérgicas frente a ellos son relativamente escasas. La situación es similar a los anticuerpos IgE formados frente a la insulina, que aparecen en el 40% de los diabéticos tratados con insulina heteróloga, pero que raramente dan lugar a reacciones alérgicas clínicamente significativas<sup>8</sup>. El 50%-85% de las reacciones locales aparece entre las 2 y las 8 horas después de la inoculación del toxoide, y están relacionadas con el número de vacunaciones y el título de anticuerpos protectores<sup>6</sup>. Las reacciones sistémicas tras la vacunación con el toxoide tetánico son poco frecuentes, pero su aparición lleva, en muchas ocasiones, a interrumpir el calendario de vacunación. Algunos autores sugieren la hipótesis patogénica de la hiperinmunización como causa de las reacciones adversas, dado que se ha encontrado correlación directa entre el título de anticuerpos circulantes IgG contra el toxoide tetánico y el grado de reacción local. Esta reacción se considera una reacción del tipo Arthus o III en la clasificación de Gell y Coombs. Observar unas pruebas cutáneas positivas o IgE específica frente al toxoide tetánico no implica que no pueda existir una cosensibilización al toxoide diftérico.

#### **Reacciones por adyuvantes: hidróxido y fosfato de aluminio**

Son muchas las vacunas que contienen aluminio (DTPa, Hib, Hepatitis B) y, aunque no causa reacciones anafilácticas, sí es el responsable de un gran número de reacciones adversas locales. A veces aparecen nódulos subcutáneos en las zonas de inyección de las vacunas; estos nódulos contienen cristales de aluminio y pueden persistir durante mucho tiempo. Por ello se recomienda preferentemente la aplicación de éstas vacunas por vía intramuscular, ya que la vía subcutánea tiene tendencia a producir reacciones locales y a formar nódulos<sup>9</sup>. En algunas ocasiones estas reacciones tardías pueden deberse a un mecanismo irritativo o de depósito, pero otras se ha demostrado un mecanismo de hipersensibilidad del tipo IV mediante pruebas epicutáneas o intradérmicas positivas con algunas sales de aluminio.

#### **Reacciones por el estabilizador: gelatina**

Se encuentra en las vacunas DTPa y triple vírica entre otras. La triple vírica puede contener dosis elevadas de

gelatina (alrededor de 15 mg/dosis). Los pacientes alérgicos a la gelatina de las comidas no tienen por qué ser alérgicos a la gelatina usada como estabilizador y viceversa. La gelatina de los alimentos puede ser de origen bovino, mientras que en las vacunas suele ser de origen porcino. Se han descrito casos de pacientes con urticaria al comer alimentos que contenían gelatina<sup>10</sup>. Existen varios estudios publicados que demuestran reacciones anafilácticas a la gelatina de la vacuna triple vírica e IgE específica<sup>11</sup>. Se han descrito también casos de reacciones mediadas por la IgE a la gelatina de la DTPa e incluso, algunos autores indican la posible sensibilización a la gelatina mediante esta vacuna con la posterior aparición de reacciones anafilácticas al administrar vacunas antivíricas que contenían una mayor cantidad de gelatina<sup>12, 13</sup>. Triviraten® no contiene gelatina, neomicina ni proteínas de huevo<sup>1</sup>. Si comparamos la capacidad inmunizadora de esta vacuna con la tradicional, ésta resulta inferior<sup>14</sup>, motivo por el que a principios de 2004 se retiró del mercado.

#### **Reacciones por conservantes: tiomersal**

Se trata de un conservante sintetizado a partir de cloruro de mercurio y el ácido tiosalicílico. Es bacteriostático frente a las bacterias grampositivas y gramnegativas y activo frente a hongos y levaduras. El mayor número de sensibilizaciones parece estar relacionado con el radical etilmercurio, que presenta cierto grado de reactividad cruzada con algunos mercuriales. Las vías intracutánea y epicutánea son más sensibilizantes que la subcutánea o la intramuscular. El tiomersal puede encontrarse en la vacuna antitetánica y en la de la hepatitis B, entre otras. Se han descrito reacciones locales a las vacunas en pacientes sensibilizados a tiomersal. La mayoría de las sensibilizaciones no tiene ninguna implicación clínica a la hora de administrar la vacuna por vía parenteral, por lo que la presencia de una prueba del parche positiva no contraindica en modo absoluto la administración de las vacunas. En los pacientes con una prueba del parche positiva con tiomersal hay que evitar la administración tópica de productos que contengan dicho conservante. En la actualidad se encuentran las siguientes vacunas sin tiomersal<sup>15</sup>:

- Hib: ActHIB (Aventis Pasteur) y HibTITER (Wyeth Lederle Vaccines).

- DTPa: Infarix (Glaxo Smithkline) y Tripedia-Aventis Pasteur.

- Hib-hepatitis B: COMVAX (Merck) para niños de 6 meses o más, nacidos de madres con riesgo bajo de hepatitis B.

- Hepatitis B: Recombivax-HB (Merck), Engerix-B (Glaxo Smithkline).

#### **Reacciones a antibióticos: neomicina**

Neomicina se añade a la vacuna como conservante. Se han descrito tanto reacciones locales como sistémicas a este antibiótico. Se han atribuido muchas reacciones anafilácticas a los antibióticos y sólo en algunos casos se ha podido demostrar un mecanismo mediado por la IgE<sup>16</sup>. La dermatitis de contacto a neomicina no parece un factor de riesgo de reacciones anafilácticas a las vacunas. Algunas vacunas contienen cantidades mínimas de neomicina, kanamicina, estreptomycin, gentamicina o polimixina (Anexo 1).

#### **Reacciones a un medio de cultivo biológico: células de embrión de pollo**

La prevalencia de alergia al huevo en la infancia se estima en un 2%. Las vacunas contra el sarampión y la parotiditis están realizadas en cultivos celulares de embrión de pollo y su administración a pacientes alérgicos al huevo puede ocasionar reacciones anafilácticas graves (Anexo 2). Esta vacuna se suele administrar de forma combinada y es conocida como la triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis). Hasta febrero de 2004 existía en el mercado una vacuna recomendada para aquellos pacientes alérgicos al huevo: Triviraten<sup>®</sup>. Al comparar la capacidad inmunizadora de esta vacuna con la tradicional, resultaba inferior<sup>14</sup>, por lo que a principios de 2004 se retiró del mercado. La SEICAP ha dado unas directrices a seguir en el caso de que tengamos que vacunar a pacientes sensibilizados al huevo. Documento 1.

## **PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

En el estudio de las reacciones de hipersensibilidad a las vacunas lo primero que debe hacerse es recoger una anamnesis detallada en la que se explique el tipo de reacción sufrida por el paciente (local o sistémica), el tiempo de latencia hasta el inicio de los síntomas, la duración y fecha exacta del episodio, el lote, el número de dosis de la vacuna, etc. Para detectar la presencia de atopia se deben realizar pruebas cutáneas con aeroalérgenos y alimentos. Se han de llevar a cabo pruebas epicutáneas que incluyan tiomersal, neomicina y fosfato e hidróxido de aluminio.

Las determinaciones de laboratorio a realizar serían la cuantificación de inmunoglobulinas e IgE sérica total, la

IgE específica frente a gelatina<sup>17</sup> y el toxoide tetánico y la IgG específica frente a la vacuna(s) implicada en la reacción, con el fin de evaluar la protección del sujeto frente a los distintos microorganismos infecciosos.

Se deben realizar pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción con varias diluciones de la vacuna implicada. Se puede realizar una intradermorreacción con tiomersal (Ifidisa-Arístegui) al 0,001%<sup>7</sup> y con una solución de gelatina bovina al 0,4%<sup>18</sup>.

Según los resultados obtenidos de este estudio y la anamnesis del paciente, puede ocurrir que no sea necesario revacunar si está protegido; que sea necesario realizar una prueba de provocación o bien realizar una desensibilización, si la reacción fue grave y las concentraciones de anticuerpos no son protectores<sup>6</sup>. La desensibilización se lleva a cabo con más frecuencia en los pacientes con hipersensibilidad al toxoide tetánico, para la que existen diversos protocolos (Tablas I y II). Protocolos similares se podrían aplicar a otras vacunas si la desensibilización fuera necesaria.

## **PERSPECTIVAS**

El futuro de las vacunas está en relación con la aplicación de la biología y la genética molecular. Las áreas más prometedoras son la tecnología del ADN recombinante, la expresión controlada de genes y la síntesis de péptidos. Estas técnicas darían lugar a la mejora y creación de vacunas nuevas y más seguras. Entre ellas tenemos<sup>1,8</sup>:

#### **Subunidades antigénicas**

La tecnología del ADN recombinante ha permitido y permitirá descubrir y obtener numerosos componentes celulares y moleculares que pueden convertirse en vacunas por sus propiedades antigénicas. Las subunidades ofrecen grandes ventajas en cuanto a su manipulación, ya que la sustancia con la que se está investigando puede obtenerse con mayor pureza y permite reconocer más fácilmente su naturaleza. El inconveniente que presentan es que las moléculas proteicas pequeñas, necesitan de adyuvantes para reforzar su poder inmunógeno y aumentar su potencia.

#### **Las vacunas de polisacáridos**

Los diferentes epítomos constituidos por moléculas de hidratos de carbono particulares pierden su estabilidad una vez que se disuelven en agua, lo que se debe a que se establece un equilibrio conformacional que disminuye su capacidad inmunógena. Recientemente, este inconveniente

**Tabla I.** Tabla de desensibilización a toxoide tetánico<sup>2</sup>

Dilución al 1/1000 ml subcutánea	Dilución al 1/100 ml subcutánea	Dilución al 1/10 ml subcutánea	No diluido ml subcutánea
0,05	0,05	0,05	0,05
0,10	0,10	0,10	0,10
0,20	0,20	0,20	0,20
0,30	0,30	0,30	0,30
0,50	0,50	0,50	0,50

Intervalos semanales o bisemanales entre diluciones

Intervalos de 30 minutos entre cada administración de dosis.

Adapta de Patterson

**Tabla II.** Pauta de desensibilización progresiva según protocolo de Carey y Metzger<sup>7</sup>

Dosis	Volumen (ml)	Dilución	Vía
1	0,02	1/1000	ID
2	0,02	1/100	ID
3	0,02	1/10	SC
4	0,05	1/1	SC
5	0,10	1/1	SC
6	0,15	1/1	SC
7	0,20	1/1	SC

Dosis cada 20 minutos

ID: intradermorreacción; SC: subcutánea.

se ha resuelto mediante la conjugación química del polisacárido antigénico con péptidos o mediante formación de preparados glucoproteicos que garantizan su dependencia del linfocito T.

### Las vacunas de síntesis peptídica

Cuando se conoce la identidad de los antígenos protectores, las vacunas pueden consistir en preparaciones purificadas de esas moléculas. Las moléculas peptídicas con propiedades inmunógenas poseen entre otras, las siguientes ventajas:

- Son entidades con una estructura química definida que responden a una fórmula exacta, por lo que constituyen una fuente ilimitada de material.

- Sus estructuras son más simples: representan a un solo epítipo para los receptores de los linfocitos B o de los linfocitos T.

- Carecen de epítopos y de determinantes antigénicos con actividad biológica indeseable, por lo que carecen del riesgo de provocar un trastorno autoinmunitario.

### Las vacunas antiidiotípicas

Cuando los receptores son homogéneos desde el pun-

to de vista antigénico, es posible diseñar un anticuerpo que se fije fuertemente al receptor e impida de esta forma la infección. Las vacunas antiidiotípicas podrían en teoría inducir una respuesta inmunitaria que imitara al receptor, uniéndose al microorganismo infeccioso en su lugar de fusión.

### Las vacunas de ADN recombinante

La tecnología de ingeniería genética del ADN recombinante permite preparar cualquier secuencia proteica natural o imaginaria en una gran variedad de sistemas vivos (levaduras, bacterias, virus, células de insectos, cultivos celulares de mamíferos). La expresión de genes que contienen la información que conduce a la expresión de antígenos deseados se ha convertido en el método más práctico de conseguir vacunas puras.

### Las vacunas de ácidos nucleicos

Estas vacunas de ADN prometen convertirse en las sustancias inmunizadoras más poderosas de los constituidos por subunidades. La vacunación con plásmidos vectores del ADN permitiría:

- Combinar antígenos procedentes del mismo microorganismo o de varios de ellos.

- Conseguir las respuestas humorales y celulares deseadas.
- Inmunizar en los casos de sistema inmunitario inmaduro.
- Facilitar las técnicas de fabricación, lo que mejoraría la estabilidad de las vacunas.

## CONCLUSIÓN

El hecho de tener una reacción adversa a una vacuna hace en muchos casos que se interrumpa el calendario establecido de vacunación infantil, algunas veces de forma injustificada. Estas reacciones tienen una incidencia baja y pueden ser muy variadas, desde una simple reacción local a una reacción generalizada que puede amenazar la vida. Por ello es conveniente conocer las posibles reacciones adversas que pueden producir las vacunas y sus componentes y también los métodos diagnósticos de los que disponemos. Ello hará posible hacer un buen diagnóstico y tratamiento y así evitar que queden niños sin vacunar por reacciones que, en ocasiones, no están relacionadas con las vacunas. El hecho de que se estén empleando y se recomiende el empleo de vacunas combinadas, justifica aún más el estudio de los niños con sospecha de hipersensibilidad a las vacunas.

Las nuevas técnicas de recombinación genética y de producción de anticuerpos monoclonales permitirán elaborar en un futuro no muy lejano un gran número de nuevas vacunas, con una mejora de las que ya tenemos. Esto redundará en un aumento de su inmunogenicidad y disminuirá su antigenicidad y las reacciones adversas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones 2002. Centro de Estudios de las Ciencias de la Salud.
2. Eserverri JL, Ranea S, Marín A. Reacciones adversas a vacunas. *Allergol et Immunopathol* 2003; 31 (3): 125-38.
3. Arístegui Fernández J y Rodrigo Gonzalo de Liria C. Calendarios vacunales. *Infectología. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/05-Calendvac.pdf>
4. Pericas Bosch J. Cambios previsibles en el calendario vacunal infantil en los próximos años. *Aten Primaria* 2003; 31(5): 327-33.
5. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 55 (1): 30-38.
6. Cots P, Marín A, Juste C, Eserverri JL, Botey J. Reacciones adversas a toxoide tetánico: pauta, desensibilización y seguimiento clínico inmunológico. *Allergol Inmunol Clin* 1999; 14 (3): 73-78.
7. Rubira N, Baltasar MA, Dordal TA, Pau L, Martí E. Reacciones adversas por toxoide tetánico. *Allergol Inmunol Clin* 1999; 14 (2): 66-70.
8. Zimmerman B. and Zimmerman R. Adverse reactions to vaccines. En : Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse W, eds. *Allergy. Principles and Practice* (vol II) (5ª ed). San Luís: Mosby- Year Book, Inc 1998; 1199-1211.
9. Batalla J, Urbiztondo L. La vacunación antitetánica. *Allergol Inmunol Clin* 1999; 14 (2): 43-47.
10. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1058-61.
11. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 867-72.
12. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its casual relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321-5.
13. Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: The probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis. *Vaccine* 2000; 18(19): 2055-8.
14. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000; 18: 1382-92.
15. Ball L.K., Ball R., Pratt R. D. An Assessment of Thimerosal Use in childhood Vaccines. *Pediatrics* 2001; 107: 1147-54.
16. Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child* 1993; 147: 128-9.
17. Sakaguchi M, Inouye S. Anaphylaxis to gelatin-containing rectal suppositories. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1033-4.
18. Taniguchi K, Fujisawa T, Ihara T, Kamiya H. Gelatin-induced T-cell activation in children with nonanaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1028-32.

## DOCUMENTO 1: RETIRADA DE LA VACUNA TRIPLE VÍRICA TRIVIRATEN. DOCUMENTO ELABORADO POR LA SEICAP

### Vacuna triple vírica y alergia al huevo

Con fecha 26 de Febrero de 2004 los Laboratorios BERNAL dejaron de fabricar la vacuna TRIVIRATEN® (sarampión, rubéola y parotiditis), incubada en células diploides humanas, y por tanto indicada en niños con alergia a huevo. La razón de la retirada ha sido su eficacia parcial en la inmunización frente al virus de la parotiditis.

Con fecha 4 de marzo de 2004, la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos, informa que:

Con fecha 26 de febrero el laboratorio Bernal Biotech España S.A., ha comunicado a esta Subdirección General

de Inspección y Control de Medicamentos la anulación en el registro de la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis), comercializada con el nombre de TRIVIRA-

#### Anexo I. Antibióticos contenidos en las vacunas<sup>1</sup>.

Antibiótico	Vacuna	Nombre comercial
Polimixina	Gripe	Evagrip Imuvac
	Poliomielitis	Poliomielítica Berna inyectable, Trivalente Antipoliomielíticaoral Alcalá Farma
	Rubéola	Rubeaten Bern
Neomicina	DTPa-Poliomielitis	Infanrix Hexa, Hexavac
	HepatitisB-Hib DTPa-Poliomielitis-Hib	Infanrix-IPV + Hib Fluarix, Gripavac, Antigripal Leti,
	Gripe	Antigripal Pasteur, Evagrip Imuvac, Mutagrip, Vitagripe, Chiroflu Chiromas, Prodigrip Poliomielítica Berna inyectable,
	Poliomielitis	Polio Sabin oral, Trivalente, Antipoliomielítica oral Alcalá Farma Priorix , Triple MSD
	Triple vírica	Antirrubéola Merieux, Antirrubéola SB
	Rubéola	Rubeaten Berna Amunovax, Rimevax
	Sarampión	Antiparotiditis MSD
	Parotiditis	Varilrix
	Varicela	Antirrubéola Aventis Pasteur
	Rabia	Twinrix (Adulto y Pediátrico)
	Hepatitis A-B	Havrix, VAQTA
	Hepatitis A	Infanrix Hexa, Hexava
	DTPa-IPV-HB-Hib	Infanrix-IPV + Hib
	DTPa-IPV-Hib	Chiroflu, Chiromas, Prodigrip
	Gripe	Antirrubéola Merieux
	Rubéola	Antiparotiditis MSD
	Parotiditis	Imuvac, Fluarix
	Gripe	Poliomielítica Berna inyectable
	Poliomielitis	Infanrix Hexa, Hexavac
	DTPa-IPV-HB-Hib	Infanrix-IPV + Hib
	DTPa-IPV-Hib	Neomicina

DTPa: difteria, tétanos y tos ferina acelular; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b; IPV: poliomieltitis inactivada; HB: hepatitis B

#### Anexo II. Vacunas que contienen proteínas del huevo<sup>1</sup>.

Vacuna	Nombre comercial
Gripe	Evagrip
	Imuvac
	Inflexal
	Mutagrip
	AntiGripal Leti
	Antigripal Pasteur
	Fluarix
	Chiroflu
	Chiromas
	Vitagripe
Prodigrip	
Triple vírica	MSD triple
Sarampión	Priorix
Parotiditis	Rimevax
	Antiparotiditis MSD
Fiebre Amarilla	Stamaril

TEN BERNA, indicada en personas con historial de alergia a la proteína aviar.

Las causas de su anulación en el registro vienen motivadas por la suspensión de la producción de la misma en las instalaciones de Berna en Suiza.

El motivo de esta situación es que Berna Biotech está trabajando en la sustitución del virus de la Parotiditis, componente actual del TRIVIRATEN junto con el virus del sarampión vivo y el virus de la rubéola vivo, por otra cepa viral de parotiditis de alta inmunogenicidad, que garantice la completa eficacia de la vacuna.

En la actualidad, esas instalaciones están siendo utilizadas para la elaboración y fabricación de la nueva vacuna triple vírica, también cultivada en células diploides humanas, libre de proteína aviar y antibióticos.

Esta nueva vacuna se encuentra en la fase III de ensayos clínicos, y se calcula su presentación a registro a finales de este año, y su comercialización en el 2005.

Como alternativas, hasta disponer de la nueva vacuna TRIVIRATEN se recomienda lo siguiente:

En niños con anafilaxia por huevo:

A.- Pruebas cutáneas con la vacuna triple vírica (cultivada en embrión de pollo) que se va a administrar:

Inicialmente prueba del *prick* con la vacuna sin diluir y si el resultado es negativo completar con prueba intradérmica con 0,02 ml de la vacuna diluida 1:100 en suero fisiológico.

B.- Si el resultado de las pruebas cutáneas es negativo, proceder a la administración de la vacuna triple vírica,

manteniendo al paciente en observación bajo control durante al menos 30 minutos.

C.- Si la prueba de *prick* o la intradérmica es positiva, se puede elegir entre dos opciones:

Opción A:

Administrar la vacuna MORUVIRATEN® (cultivada en células diploides) de laboratorio Berna Biotech que se puede disponer a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta vacuna contiene únicamente virus del sarampión y rubéola.

Opción B:

Administración fraccionada de la vacuna triple vírica (cultivada en embrión de pollo) siendo la pauta más segura, la siguiente:

0,05 ml dilución 1:10

0,05 ml sin diluir

0,10 ml sin diluir

0,15 ml sin diluir

0,20 ml sin diluir

(vía subcutánea con intervalos de 20 minutos)